Corso Integrato di Genetica
AA 2011-2012

GENETICA DI POPOLAZIONI

Cristina Bombieri
19 ottobre 2011

GENETICA DI POPOLAZIONI

Si occupa della variabilità genetica all'interno delle popolazioni e dei suoi cambiamenti nel tempo e nello spazio.

Studia le popolazioni come unità evolutive.

VOCABOLARIO DI BASE

- POPOLAZIONE MENDELIANA
- POOL GENICO
- FREQUENZE ALLELICHE E GENOTIPICHE

POPOLAZIONE MENDELIANA E POOL GENICO

POPOLAZIONE MENDELIANA

- Gruppo di organismi della stessa specie che si riproducono sessualmente e vive nello stesso intervallo spazio-temporale (in una determinata area geografica in un dato momento).
- Costituisce la più piccola unità biologica in grado di evolvere (specie, sottospecie, razza, varietà, ceppo,...).

POOL GENICO

- L'insieme di tutti gli alleli presenti in tutti membri di una popolazione mendeliana.
- Rappresenta la costituzione genetica della popolazione: una miscela di unità genetiche dalle quali nascerà la generazione successiva.

FREQUENZA = Unità di misura del pool genico

Es. Locus biallelico - A, a:

freq. allele A (p) = N_A / N_{tot}

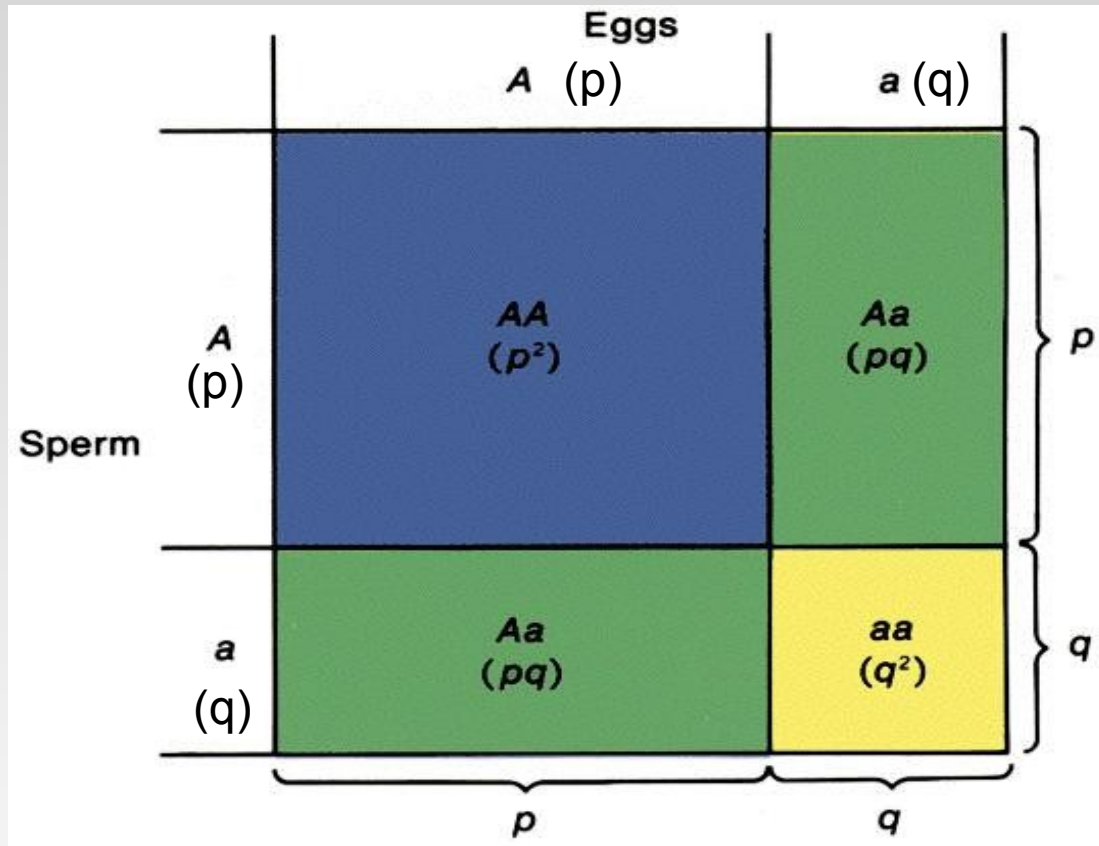
freq. allele a (q) = N_a / N_{tot}

$p + q = 1$

FREQUENZE ALLELICHE

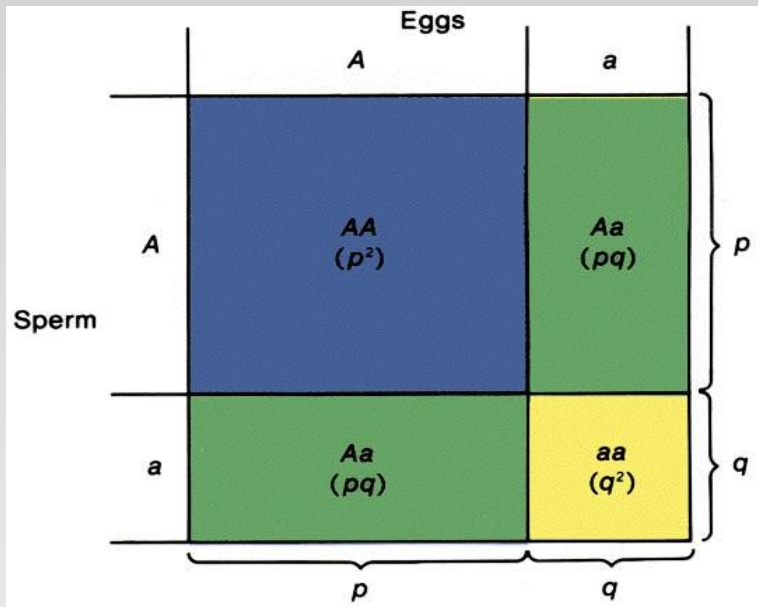
N_{tot} = numero totale alleli nella popolazione =>
= 2x numero totale membri della popolazione (diploidi)

QUADRATO DI PUNNET

Locus biallelico, dopo una generazione di accoppiamenti casuali

A (p) → A (p) = p^2 AA
A (p) → a (q) = pq Aa

a (q) → A (p) = pq aA
a (q) → a (q) = q^2 aa

Genotipo	AA	Aa	aa
Frequenza	p^2 +	2pq +	q^2 = 1

LEGGE DI HARDY-WEINBERG

Dopo una generazione di accoppiamenti casuali:

Genotipi	AA	Aa	aa
Frequenze genotipiche	p^2 +	$2pq$ +	$q^2 = 1$

EQUILIBRIO DI HARDY-WEINBERG

In una popolazione le frequenze alleliche e genotipiche si mantengono costanti di generazione in generazione.

Condizioni necessarie per l'equilibrio di HW

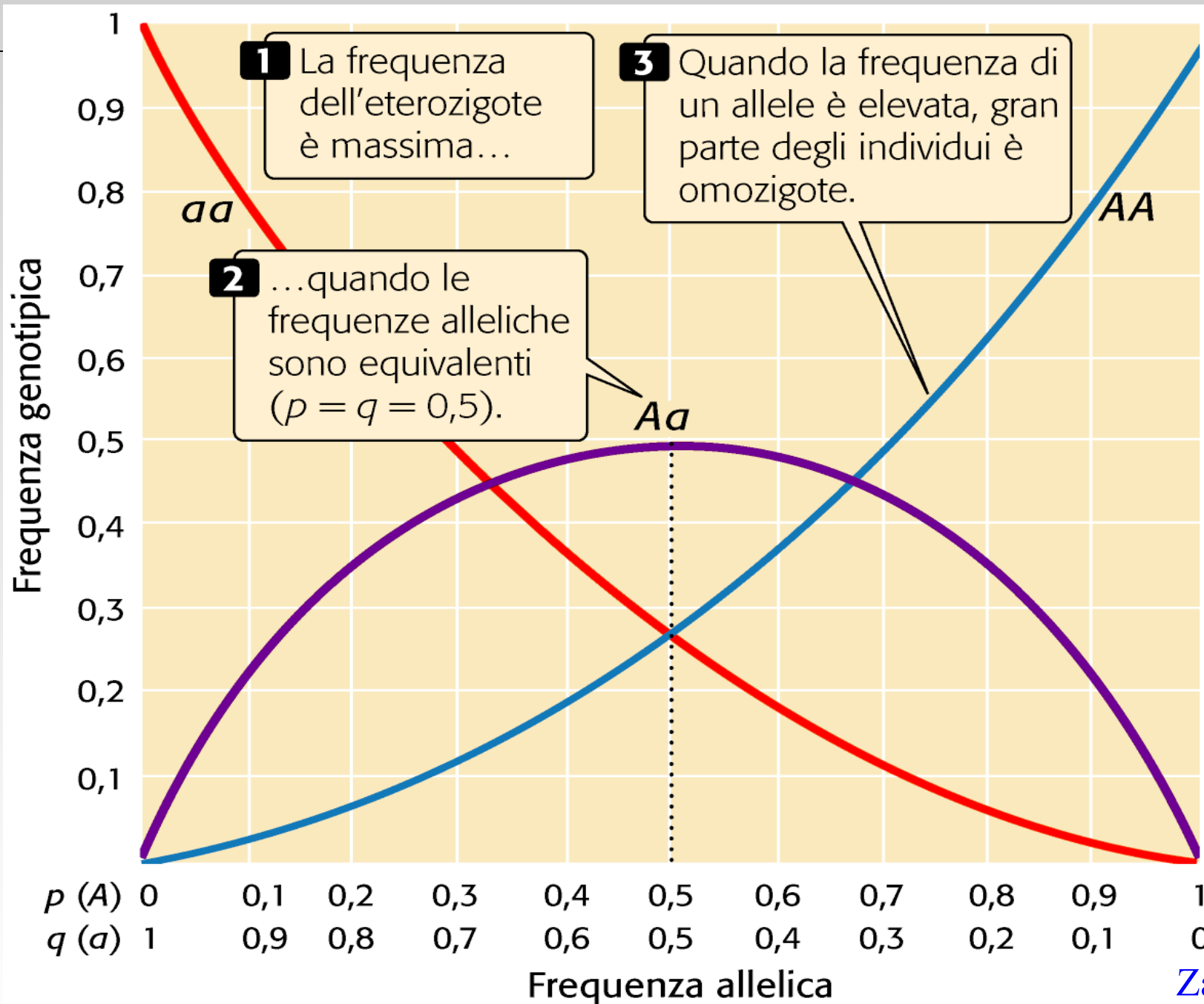
- Organismi diploidi, riproduzione sessuata

- Non ci sono Mortalità o Fertilità differenziali, ossia ogni genotipo sopravvive e ha la stessa efficienza riproduttiva di tutti gli altri (assenza di selezione)

- Popolazione infinitamente estesa con incroci casuali (PANMISSIA)

- Popolazione chiusa, assenza di movimenti Migratori

- Assenza di Mutazioni

In una popolazione in equilibrio di HW le proporzioni dei genotipi sono stabilite dalle frequenze degli alleli

(Pierce B. Genetica Zanichelli,2005)

Calcolo delle frequenze alleliche

Es. Locus biallelico - A,a – calcolo frequenza dalla conta diretta degli alleli nei genotipi

In un campione con 100 individui si contano:
AA = 52 -> 2xA -> (52 x 2) 104A
Aa = 36 -> 36xA + 36xa 36A + 36a
aa = 12 -> 2xa -> (12 x 2) 24a

Frequenza allele A?
n.copie A presenti / n. tot alleli = (52x2 + 36) / 200 = **0.7 = p**

Frequenza allele a -> p+q=1 -> 0,7 + q = 1 -> **q = 0,3**

Verifica Equilibrio HW

p(A) = 0,7 - q(a) = 0,3

Se la popolazione campionata è in equilibrio di HW le distribuzioni genotipiche devono rispettare la legge:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

FREQUENZE GENOTIPICHE ATTESE:

AA (p^2) = $(0,7)^2$ = 0,49

Aa (2pq) = 2x0,7x0,3 = 0,42

aa (q^2) = $(0,3)^2$ = 0,09

Verifica Equilibrio HW

Il test del $\chi 2$ mi dice se gli scostamenti tra osservati e attesi non sono dovuti al caso, quindi se l'equilibrio di HW **NON** è rispettato (significativo se $p<0,05$)

Genotipo:	AA	Aa	aa
Valori osservati:	52	36	12
Valori attesi:	49	42	9
	(100x0,49)	(100x0,42)	(100x0,09) = n. Individui x freq. genotipo

$\chi 2 = \Sigma$ (osservati – attesi)^2 / attesi = 2,04 -> p=0,15

Gli scostamenti tra valori osservati e attesi NON sono statisticamente significativi, quindi sono dovuti al caso =>

La popolazione è in equilibrio di Hardy-Weinberg

- La legge di HW si applica ai loci singolarmente: una popolazione può essere in equilibrio per un locus, ma non per altri.
- La segregazione meiotica in una popolazione in cui avviene accoppiamento casuale produce una distribuzione di equilibrio dei genotipi dopo soltanto una generazione, per cui la variabilità viene mantenuta (Equilibrio di HW), rimane costante nel tempo, generazione dopo generazione.
- La conseguenza è che indipendentemente dalla distribuzione dei genotipi nella generazione parentale, in assenza di altre cause perturbatrici, nella generazione successiva la distribuzione dei genotipi risultante da accoppiamenti casuali è completamente specificata dalla frequenza allelica. In particolare per un locus biallelico è completamante specificata dalla frequenza p.

Esempio: locus ”A” in 3 popolazioni distinte

	f(A/A)	f(A/a)	f(a/a)
Pop 1	0,3	0	0,7
Pop 2	0,2	0,2	0,6
Pop 3	0,1	0,4	0,5

Frequenza di A:

p = f (A/A) + ½ f(A/a)

I) p = 0,3 + ½ 0=0,3

II) p= 0,2 + ½ 0,2 = 0,3

III) p= 0,1+ ½ 0,4 = 0,3

Frequenza di a:

q= 1-p = 1-0,3 = 0,7

Dopo una generazione di accoppiamenti casuali all'interno di ogni popolazione si avranno le stesse frequenze genotipiche:

p^2, f(A/A) = $0,3^2$ = 0,09

2pq, f(A/a) = 2x0,3x0,7 = 0,42

q^2, f(a/a) = $0,7^2$ = 0,49

LEGGE HW: APPLICAZIONI IN EPIDEMIOLOGIA GENETICA

1. EREDITA' AR

Fenotipo omozigote recessivo (es. patologia) con incidenza 1/100

Calcolare frequenza degli eterozigoti (= portatori sani di allele recessivo deleterio)

q^2 = frequenza dei malati = 1/100 = 0.01

$q(a) = \sqrt{0.01} = 0.1$

Poiché $p+q=1 \Rightarrow p(A) = 1 - 0.1 = 0.9$

Quindi $2pq$ (Aa) = 2x0.9x0.1 = 0.18 (1/16)

LEGGE HW: APPLICAZIONI IN EPIDEMIOLOGIA GENETICA

2. EREDITA' X-linked

Es daltonismo, più frequente nei maschi (emizigoti), nelle femmine è invece più raro

Nella nostra popolazione la frequenza di maschi daltonici è 0.08 (1/12) Calcolare la frequenza delle femmine portatrici del carattere daltonismo?

q (d) = frequenza dei maschi affetti = 0.08

Poiché p+q=1 => p (D) = 1- 0.08 = 0.92

Quindi 2pq (Dd) = 2x0.92x0.08 = 0.15 (circa 1/6)

frequenza delle femmine daltoniche:

$q^2 = (0.08)^2 = 0.0064$ (circa 1/156)

Se una popolazione è in equilibrio...

- Le frequenze genotipiche dipendono esclusivamente dalle frequenze alleliche o aplotipiche della generazione precedente

- Le frequenze alleliche o aplotipiche non cambiano attraverso le generazioni, sono sempre in equilibrio e IMMUTABILI nel tempo

↓

se c'è **equilibrio** non c'è **evoluzione**
e viceversa

EVOLUZIONE

- Qualunque cambiamento delle condizioni di equilibrio in seno a una popolazione
- La riproduzione da sola non basta per determinare evoluzione
- Necessaria la presenza di almeno un fattore che violi la legge di HW in modo da promuovere cambiamenti nelle frequenze alleliche e genotipiche

EVOLUZIONE

Microevoluzione: Modificazioni delle frequenze alleliche nella popolazione attraverso le generazioni (modificazioni all'interno di una specie)

Macroevoluzione: processi attraverso i quali emergono nuove specie dalle specie già esistenti. Avviene in tempi geologici

Condizioni necessarie per l'equilibrio di HW

- Organismi diploidi, riproduzione sessuata
- Non ci sono Mortalità o Fertilità differenziali, ossia ogni genotipo sopravvive e ha la stessa efficienza riproduttiva di tutti gli altri (assenza di selezione)
- Popolazione infinitamente estesa con incroci casuali (PANMISSIA)
- Popolazione chiusa, assenza di movimenti Migratori
- Assenza di Mutazioni

FATTORI EVOLUTIVI

FATTORI CHE PERTURBANO L'EQUILIBRIO HW e CAMBIANO LE FREQUENZE GENICHE

- INTRODUCONO VARIABILITÀ NEL POOL GENICO
  - Mutazione
  - Selezione
  - Flusso genico (Migrazioni)

- RIDUCONO VARABILITÀ DEL POOL GENICO
  - Deriva genetica
  - Inbreeding, accoppiamento assortativo

FATTORI EVOLUTIVI

FATTORI CHE PERTURBANO L'EQUILIBRIO HW e CAMBIANO LE FREQUENZE GENICHE

- INTRODUCONO VARIABILITÀ NEL POOL GENICO
  - Mutazione
  - Selezione
  - Flusso genico (Migrazioni)

- RIDUCONO VARABILITÀ DEL POOL GENICO
  - Deriva genetica
  - Inbreeding, accoppiamento assortativo

1. MUTAZIONE

- SPONTANEA (+/- ..agenti mutageni); CASUALE; RARA

TASSI MUTAZIONE MEDI per locus, per generazione:

- $10^{-6} – 10^{-8}$ SNP per generazione
    - ($6x10^{9}$ mld individui x 10^{-8} mut. X 2x $3x10^{9}$ nt = 36 $x10^{10}$ mutazioni sparse per il pianeta ad ogni generazione)
- c.a 10^{-9} microdelezioni/microsinserzioni (1-10nt)
- 10^{-10} - 10^{-11} Inserzione di elementi mobili
- + rare: inversioni
- NB: siti hotspot, seq ripetute, mtDNA: rasso mutazioni 10-1000X
    - 10^{-1} - 10^{-2} VNTR
    - 10^{-2} - 10^{-4} STR
    - c.a $5x10^{-5}$ mtDNA, regione ipervaraibile

Genetica => Variabilità

(Pierce B. - Genetica -Ed. Zanichelli, 2005)

Variabilità FENOTIPICA ⟶ Variabilità GENETICA: DNA, proteine

Mutazioni varie, RFLP, SNP, STR, VNTR, ins/del, CNV

I geni trascritti in proteine: 5%-10% del genoma
Restante 90-95% è in parte non funzionale (junk DNA), in parte contiene importanti siti di regolazione

Mutazione: effetto evolutivo

- LA MUTAZIONE CREA VARIABILITÀ
  - NEUTRA = non crea variazioni significative
  - SVANTAGGIOSA = determina insorgenza di un effetto negativo
  - VANTAGGIOSA = determina insorgenza di un effetto che favorisce l'adattamento

- In ogni caso effetto finale è in relazione all'ambiente in cui si esprime!
- Per la ridondanza del codice > parte delle mutazioni è neutra

2. SELEZIONE

- Agisce sui tassi di sopravvivenza e/o riproduzione dei diversi genotipi presenti in una popolazione (”la mutazione propone, la selezione dispone” - Cavalli-Sforza)

- Conseguenza è la variazione delle frequenze alleliche della popolazione nelle generazioni successive

  - POSITIVA: aumenta la frequenza degli alleli vantaggiosi

  - NEGATIVA: riduce la frequenza degli alleli svantaggiosi

- I risultati della selezione dipendono dalle fitness relative dei genotipi

FITNESS (darwiniana)

FITNESS (idoneità biologica), esprime l'efficienza riproduttiva di un genotipo per un dato ambiente = capacità dell'individuo di trasmettere i propri geni alla generazione successiva => Contributo personale che un individuo fornisce al pool genetico della generazione successiva rispetto ai contributi forniti dagli altri individui.

HA DUE COMPONENTI

Vitalità / Mortalità differenziale
- X vive più a lungo di Y => lascia più discendenti

e Successo Riproduttivo / fertilità differenziale
- X si riproduce più efficacemente di Y => fa più figli

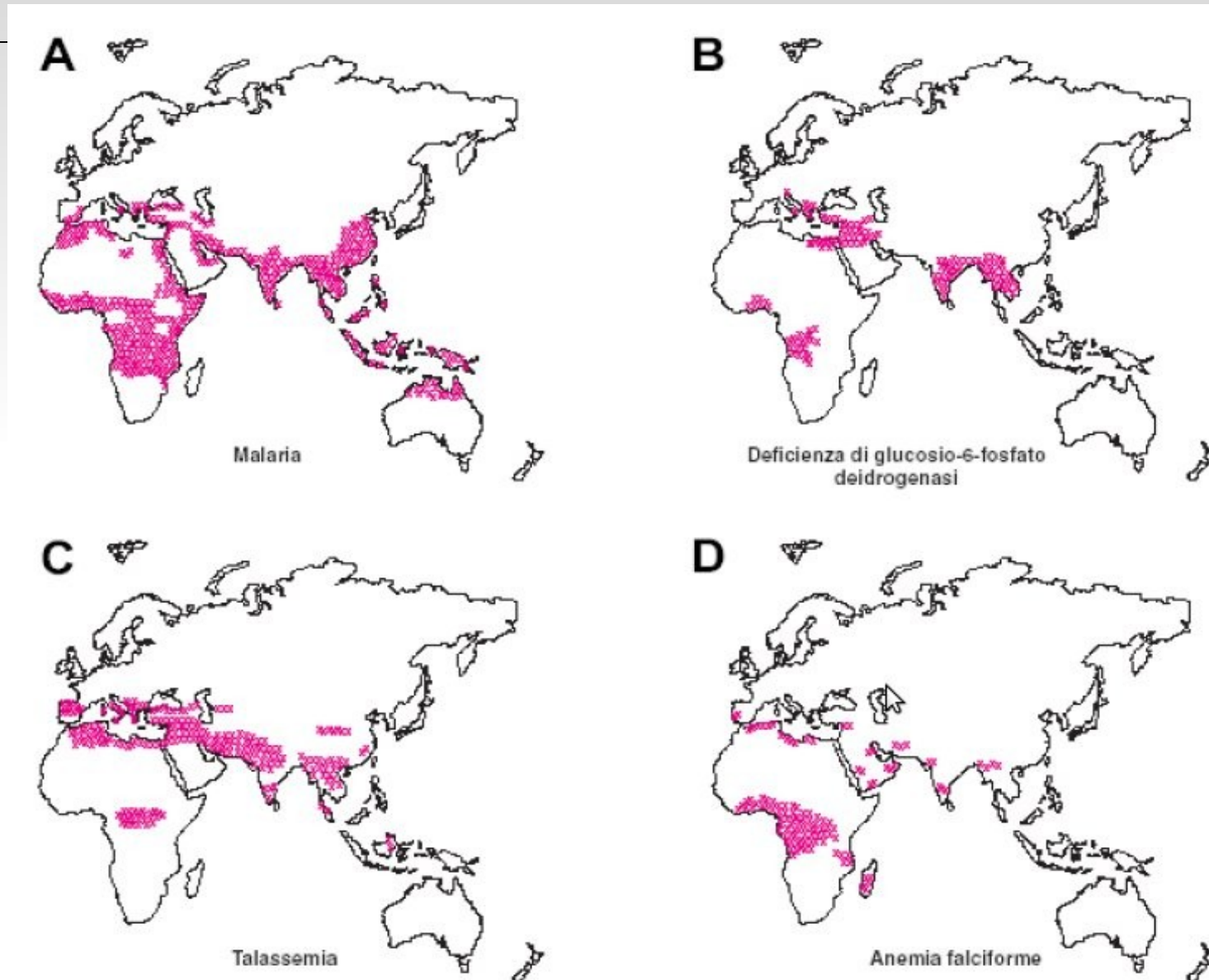
Selezione e malattie genetiche

SELEZIONE DIREZIONALE

- Viene favorito un allele (o un carattere) rispetto agli altri
- Sposta la curva fenotipica favorendo i fenotipi estremi
- Se fosse l'unico fenomeno ad agire, alla fine porterebbe alla fissazione dell'allele favorito e all'eliminazione dell'altro

Vantaggio eterozigote

- Vantaggio selettivo degli eterozigoti che hanno fitness maggiore degli omozigoti
- Conseguenza => mantiene la frequenza di un allele svantaggioso nella popolazione
- Es. malaria e patologie emoglobina: l'allele β^*, letale in omozigosi, conferisce resistenza alla malaria perchè rende inospitali i globuli rossi al *Plasmodium*.
  - β^* = gene mutato è lo stesso, β-globina, ma secondo la mutazione può causare malattie diverse: anemia falciforme, talassemia
- Polimorfismo bilanciato: la selezione negativa nei confronti degli omozigoti $\beta^* \beta^*$ è bilanciata dalla selezione positiva verso gli eterozigoti $\beta^* \beta$

Colocalizzazione di malaria e alcune emoglobinopatie

(Fantoni et al. Biologia Cellulare e Genetica – Ed. Piccin 2009)

Lattasi-persistenza nell'adulto

Enzima lattasi (gene LPH) è presente sulla superficie degli enterociti e permette la digestione del lattosio

L'espressione del gene è regolata nei mammiferi nel corso dello sviluppo: alta nei neonati, bassa nell'adulto

Nell'uomo, in alcune popolazioni, la produzione di lattasi può perdurare per tutta la vita adulta

I due fenotipi, lattasi-persistenza e lattasi-non persistenza sono determinati geneticamente e sono variabili in diverse popolazioni: persistenza frequente in Europa, non-persistenza frequente in Africa

Intolleranza al lattosio nell'adulto

Lattosio non digerito nel tenue per carenza della lattasi viene fermentato dai batteri dell'ileo distale e del colon

Produzione di gas, flatulenza, diarrea, dolore addominale (sintomatologia clinica si manifesta in modo molto variabile e in età diverse)

Un esempio di mutazione vantaggiosa sottoposta a selezione positiva

Uno studio finlandese ha identificato una mutazione in una zona regolatrice a monte del gene LPH: -13910 C>T che determina l’espressione del gene anche nell’adulto (Enattah et al Nat Genet 30:323; 2002).

Ipotesi evolutiva:

L’allele originario e più antico è C, la variante T è più recente.

L’elevata frequenza dell’allele T nelle popolazioni europee è il risultato della forte pressione selettiva positiva esercitata dall’introduzione dell’allevamento e quindi del consumo di latte (c.ca 10.000 anni fa)

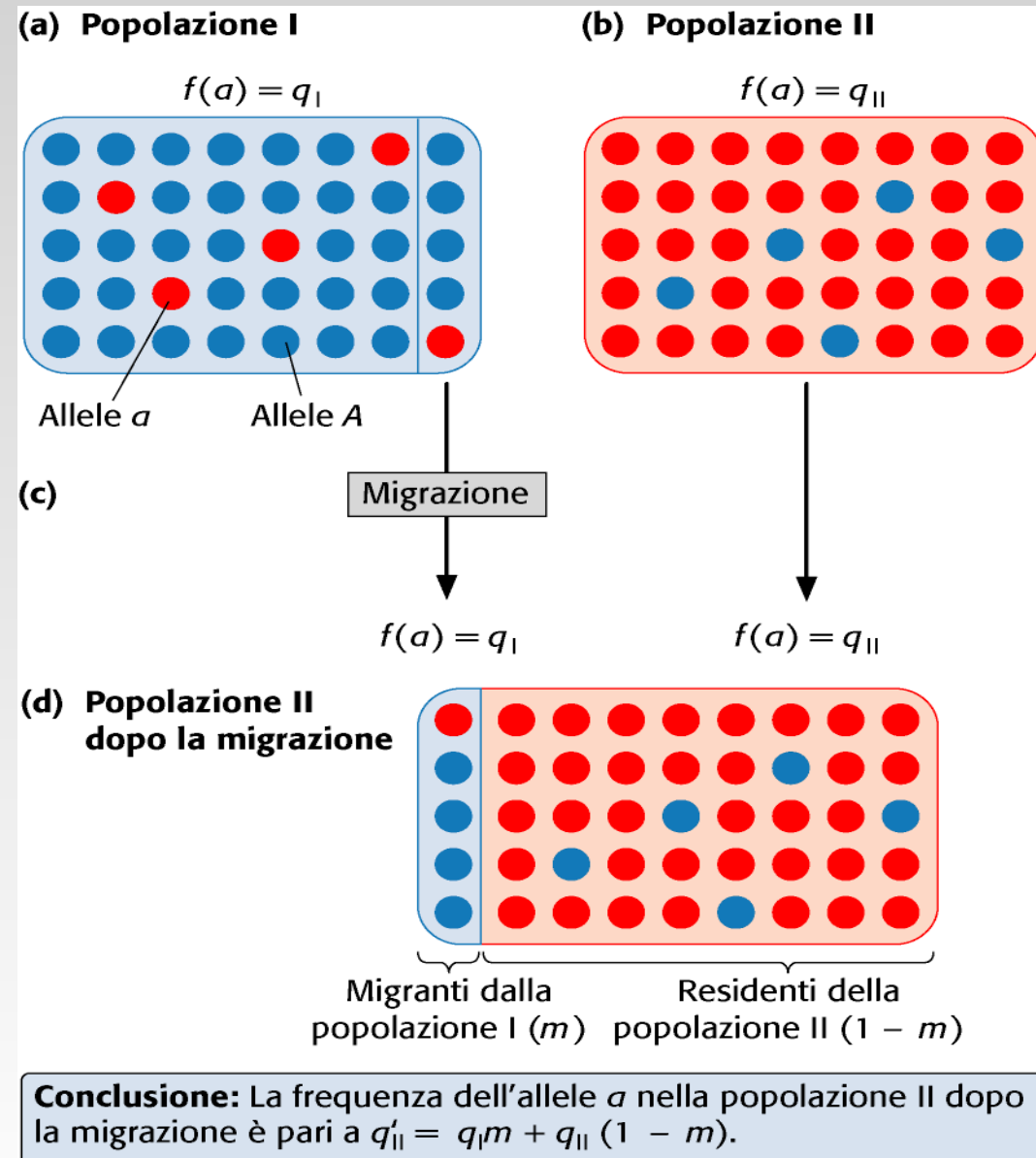
CONVERGENZA ADATTATIVA

- Diversi genotipi che determinano lo stesso fenotipo o fenotipi molto simili vengono selezionati positivamente in popolazioni diverse per conferire lo stesso vantaggio
- Popolazioni Africane dedite alla pastorizia mostrano alta frequenza di lattasi persistenza nell'adulto. Il fenotipo è determinato da alleli diversi da quello Europeo:
  - Europa -13910 C/T
  - Africa (Nilo) -14010 G/C
  - Africa (Beja,Kenia) -13907C/G
- Le diverse varianti sono comparse casualmente non più di 10000 anni fa e sono state selezionate positivamente fino a raggiungere frequenze elevate nelle varie popolazioni -> EVOLUZIONE CONVERGENTE

Convergenza adattativa: diversi alleli conferiscono lo stesso vantaggio evolutivo (lattasi-persistenza nell'adulto)

(Fantoni et al. Biologia Cellulare e Genetica – Ed. Piccin 2009)

3. MIGRAZIONI

- Flusso di geni da altre popolazioni
- L'effetto complessivo è duplice:
  - 1) previene la differenza genetica *tra* popolazioni (omologazione dei pools genici)
  - 2) fa aumentare la variabilità genetica *entro* una popolazione

(Pierce B. - Genetica -Ed. Zanichelli, 2005)

FATTORI EVOLUTIVI

FATTORI CHE PERTURBANO L'EQUILIBRIO HW e CAMBIANO LE FREQUENZE GENICHE

- INTRODUCONO VARIABILITÀ NEL POOL GENICO
  - Mutazione
  - Selezione
  - Flusso genico

- RIDUCONO VARABILITÀ DEL POOL GENICO
  - Deriva genetica
  - Inbreeding, accoppiamento assortativo

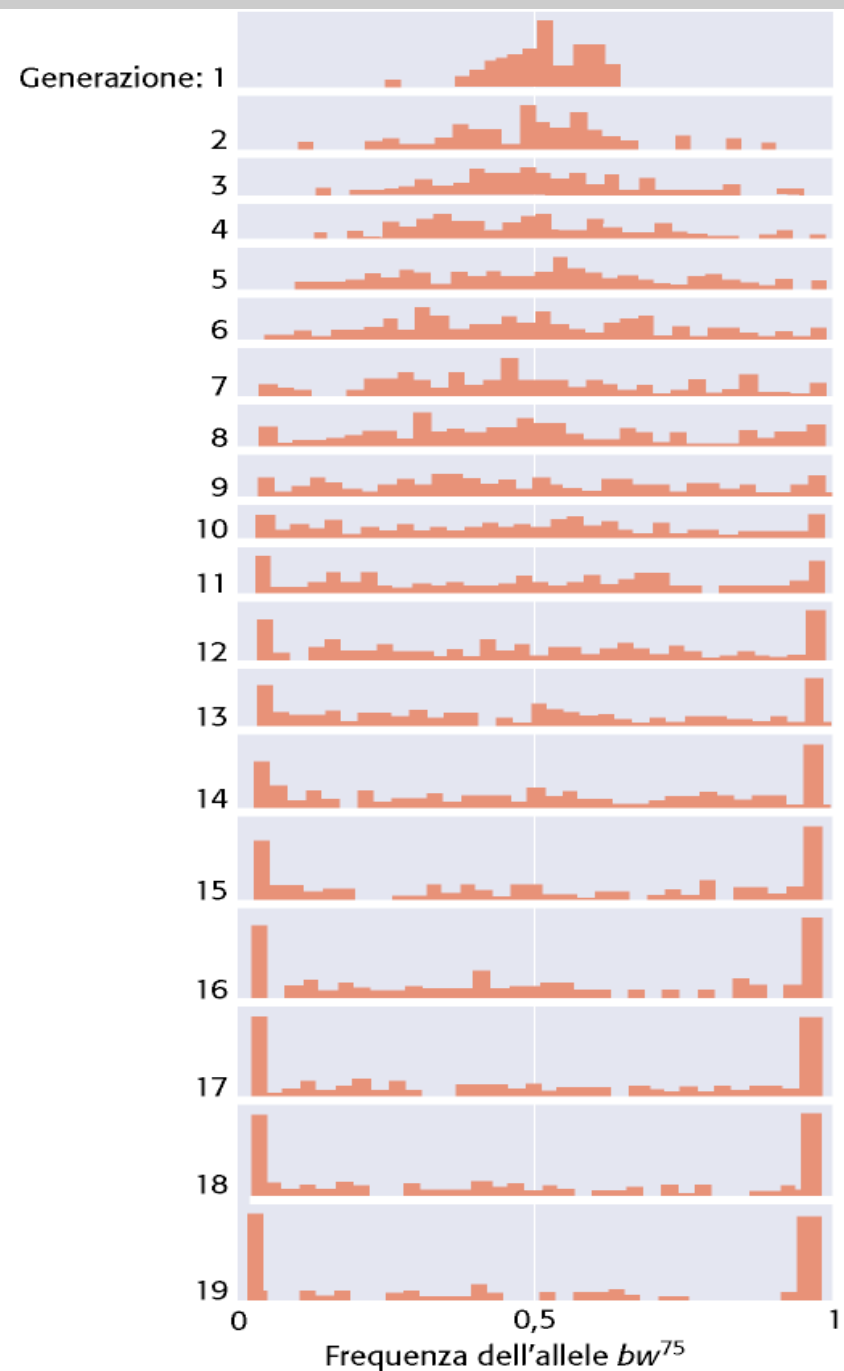
4. DERIVA GENETICA

- DERIVA GENETICA rappresenta un mutamento nella frequenza allelica dovuto a fluttuazioni casuali. L'entità della variazione è inversamente proporzionale alle dimensioni effettive della popolazione (numero di adulti che si riproducono)

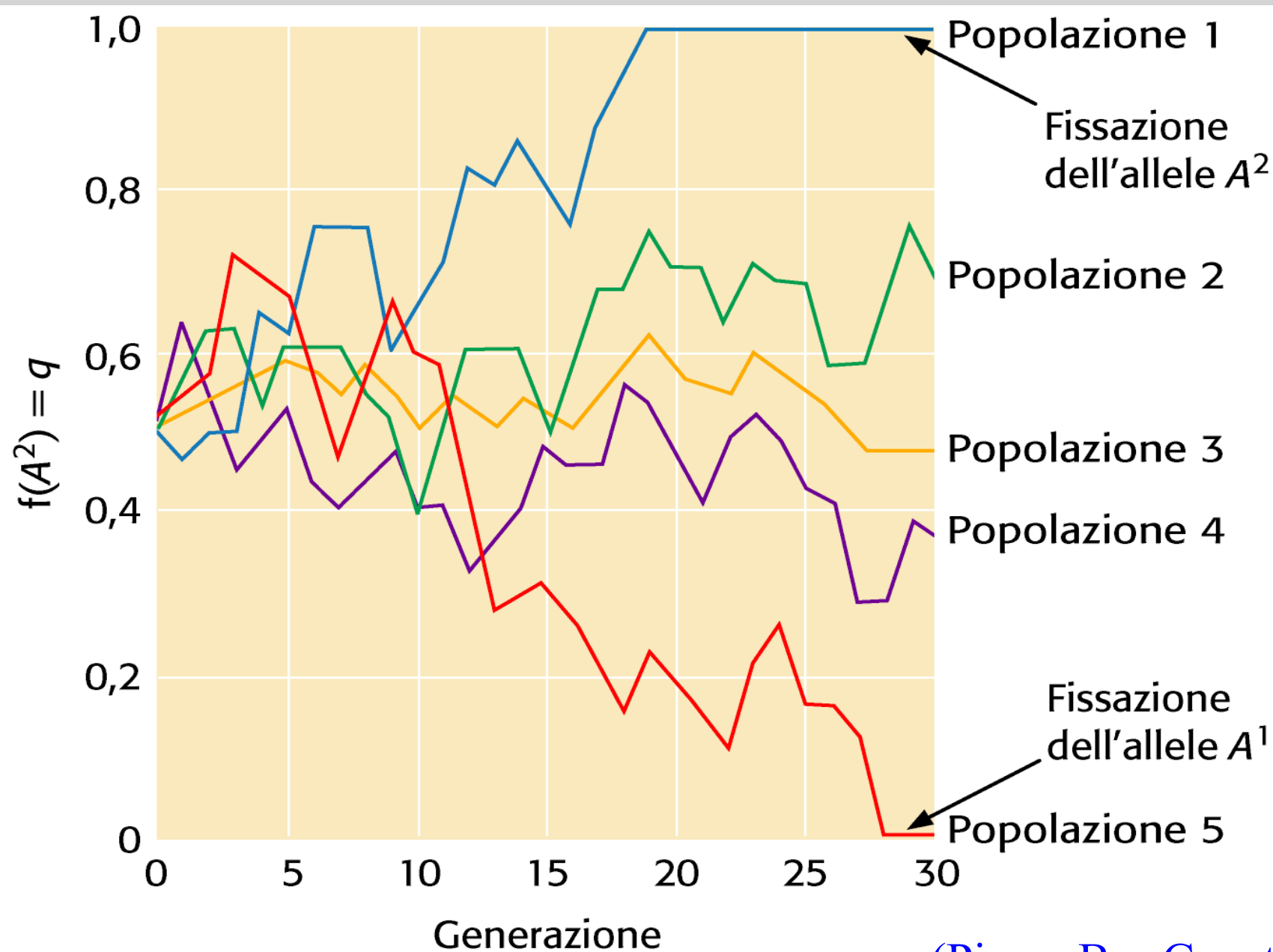
- ASSENZA DI PANMISSIA = Unioni non casuali e popolazioni poco numerose

- EFFETTI sono contrari a quelli determinati dalla migrazione:
  - Riduzione variabilità genetica *entro* una popolazione (fino alla fissazione di un allele, p=1, e alla perdita degli altri);
  - Divergenza genetica *tra* le popolazioni con il passare del tempo (Alleli patologici rari possono diventare comuni in piccole popolazioni)

ESPERIMENTO DI BURI

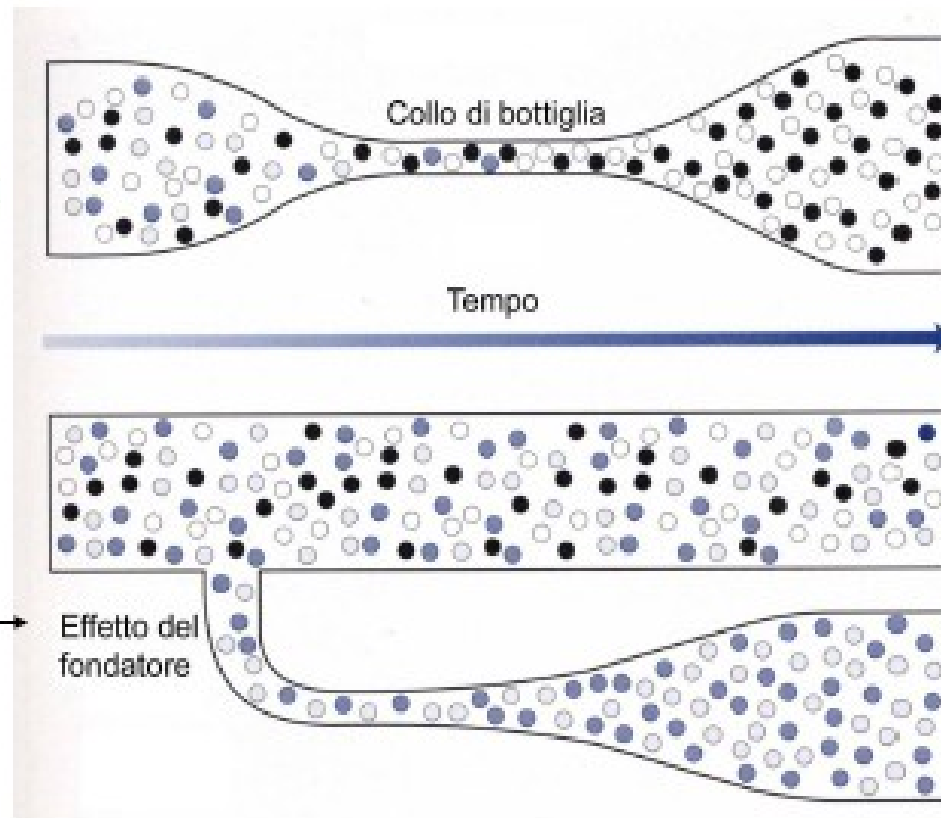
Divergenza di due popolazioni e fissazione di un allele in conseguenza alla deriva genetica

Conclusione: Come risultato della deriva genetica, le frequenze alleliche, nelle varie popolazioni, sono andate differenziandosi e sovente si sono fissate per un allele o per l'altro.

Esempio di simulazione al computer dei mutamenti di f(A) in 5 popolazioni, inizialmente identiche, dovute a deriva genetica

(Pierce B. - Genetica

Effetto collo di bottiglia ed Effetto fondatore

A) Drastica riduzione della popolazione iniziale (in seguito ad eventi catastrofici)

B) Piccolo campione non rappresentativo del pool genico della pop. originaria

In entrambi i processi si verifica deriva genica

MA Jobling et al., Human Evolutionary Genetics, 2004, Garland Pub

Effetto del fondatore

- Uno dei fondatori di una nuova popolazione è portatore di un allele molto raro nella popolazione d'origine
- Nelle generazioni successive, nella nuova popolazione, l'allele potrà risultare presente con frequenza elevata
- Nel caso di alleli dominanti deleteri, questo vale solo se l'allele non colpisce in modo particolare la fitness

Esempi:

- Ellis-van-Creveld syndrome (nanismo, polidattilia, cardiopatia congenita; OMIM 225500) - AR: Amish (Pen. USA) q=0.07; affetti c.a 1:200; rarissima nel resto del mondo
- Ipercolesterolemia familiare (OMIM 143890) – AD: Afrikaners (discendenti dei coloni olandesi in S. Africa), incidenza 1:100,in Europa 1:500

Unione non casuale

- Quando la scelta del partner riproduttivo non è casuale rispetto al suo genotipo si parla di unione assortativa
- L’unione assortativa è positiva quando si scelgono preferenzialmente partner geneticamente affini, negativa quando avviene il contrario

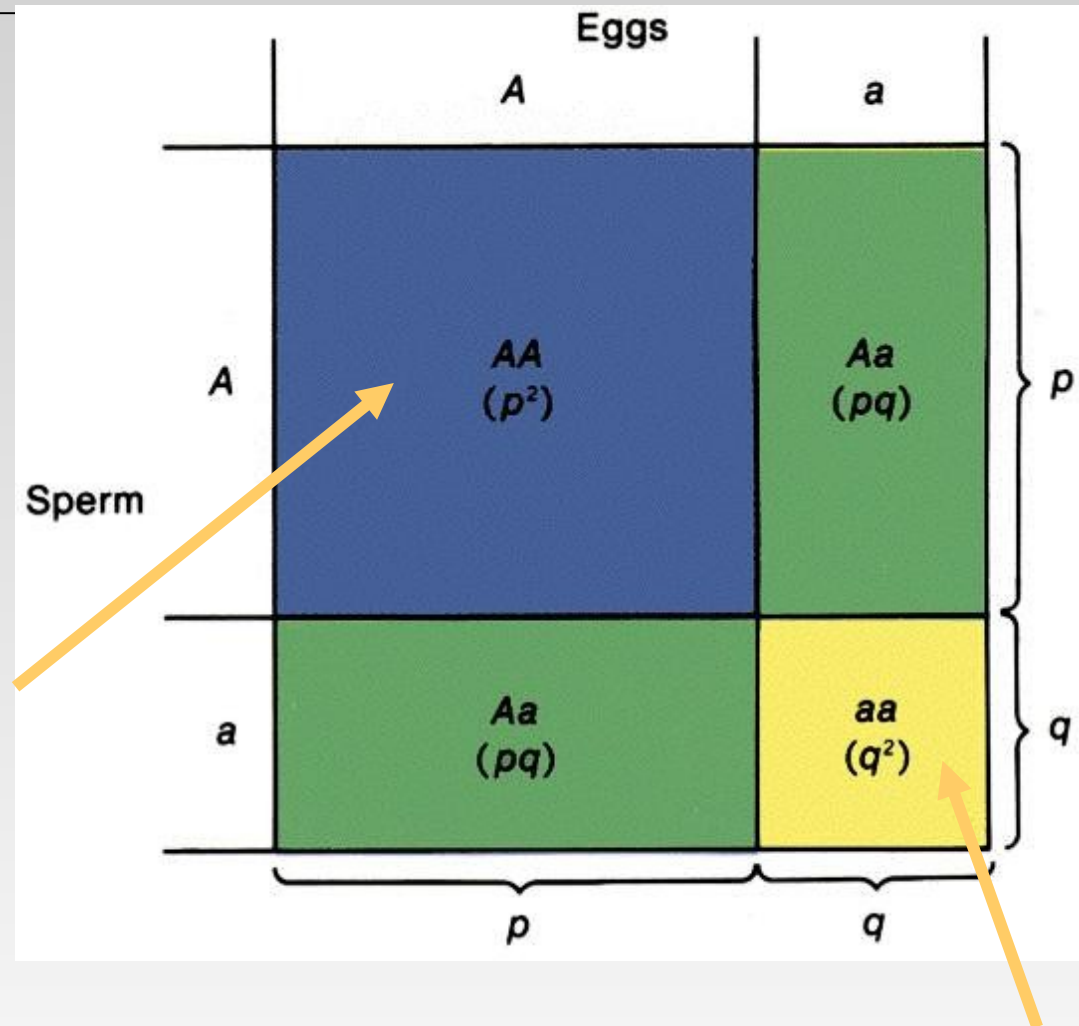
ININCROCIO (inbreeding)

= Accoppiamento fra individui che condividono una certa quota di alleli identici per discendenza (scelta del partner riproduttivo non è casuale rispetto al suo genotipo = unione assortativa)

•Può essere conseguenza di matrimoni fra membri di comunità ristrette e geograficamente isolate (es. Finlandia) o di matrimoni tra consanguinei (es. primi cugini). Si verifica tipicamente in piccole comunità chiuse per ragioni geografiche, linguistiche, culturali, religiose, che si trovino in condizioni di endogamia per secoli.

– Es. ebrei Ashkenazi, discendenti dei fondatori emigrati dalla Palestina all'Europa centro-orientale nel Medioevo, oggi numerosi in USA -> elevata incidenza di malattie AR rare, come Tay-Sachs (deficit esosaminidasi A). 1:27 portatori; nei Sefarditi e resto Europei 1:250

Effetti dell'inbreeding

La tendenza ad accoppiarsi fra consanguinei determina la comparsa nella progenie di un deficit di eterozigoti e quindi di un eccesso di omozigoti

Aumenta la probabilità di omozigosi nella prole per alleli recessivi rari -> aumenta incidenza di malattie AR

ISOLATI GEOGRAFICI

Es. Finlandia

Scarsissima popolazione (400.000 fino a 300 anni fa)

Isolata geograficamente e linguisticamente

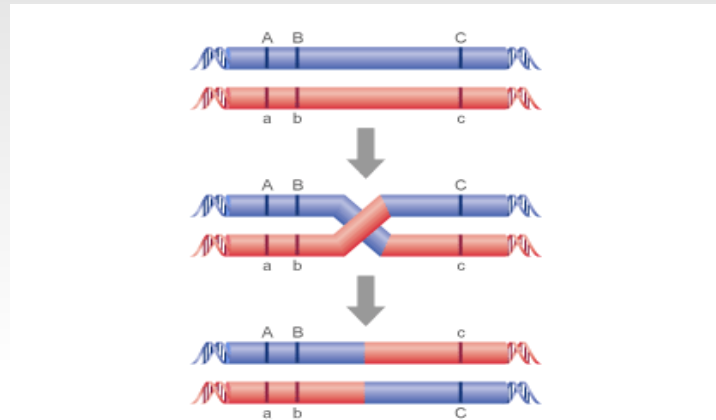
Espansione demografica recente -> oggi 5 milioni abitanti

Pattern distintivo di malattie semplici (una ventina almeno) comuni in Finlandia e molto rare altrove; incidenza molto bassa di fibrosi cistica (circa 5 volte meno: 1:15.000 vs 1:3.000) del resto d'Europa

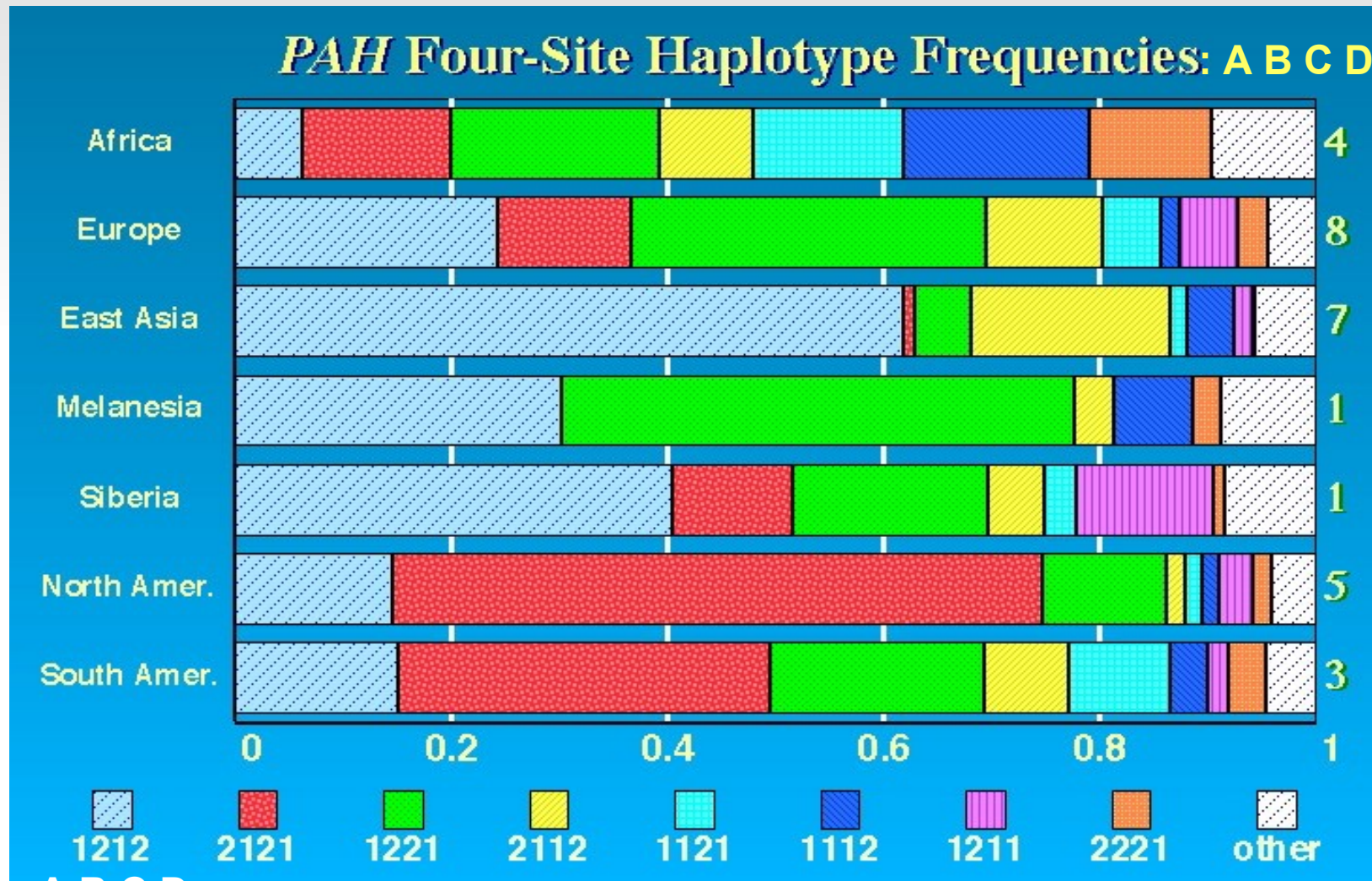
FATTORI EVOLUTIVI = FATTORI PERTURBANTI EQUILIBIO HW

- INTRODUCONO VARIABILITÀ NEL POOL GENICO
  - Variazioni alleliche -> Mutazione
  - Mortalità e fertilità dipendenti dal genotipo -> Selezione
  - Migrazione individui tra popolazioni -> Flusso genico
- RIDUCONO VARABILITÀ DEL POOL GENICO
  - Riduzione dimensioni popolazione -> deriva genetica
  - Unioni non casuali -> inbreeding, accoppiamento assortativo

Variabilità e Linkage Disequilibrium

- Linkage disequilibrium: associazione non casuale degli alleli di loci vicini

- Basta una generazione di accoppiamento casuale per raggiungere l'equilibrio di HW a un locus
- Se si studiano più loci, possono essere necessarie parecchie generazioni per il linkage equilibrium, cioé perché gli alleli siano associati casualmente nei gameti
- Fattori evolutivi possono agire anche su aplotipi (es. LD della regione HLA x vantaggio rispetto ad agenti patogeni infettivi)

Le associazioni di alleli in aplotipi variano attraverso le popolazioni

Solo una frazione degli aplotipi possibili è presente nelle popolazioni

2^4 = 16 possibili aplotipi

BLOCCHI DI LINKAGE DISEQUILIBRIUM

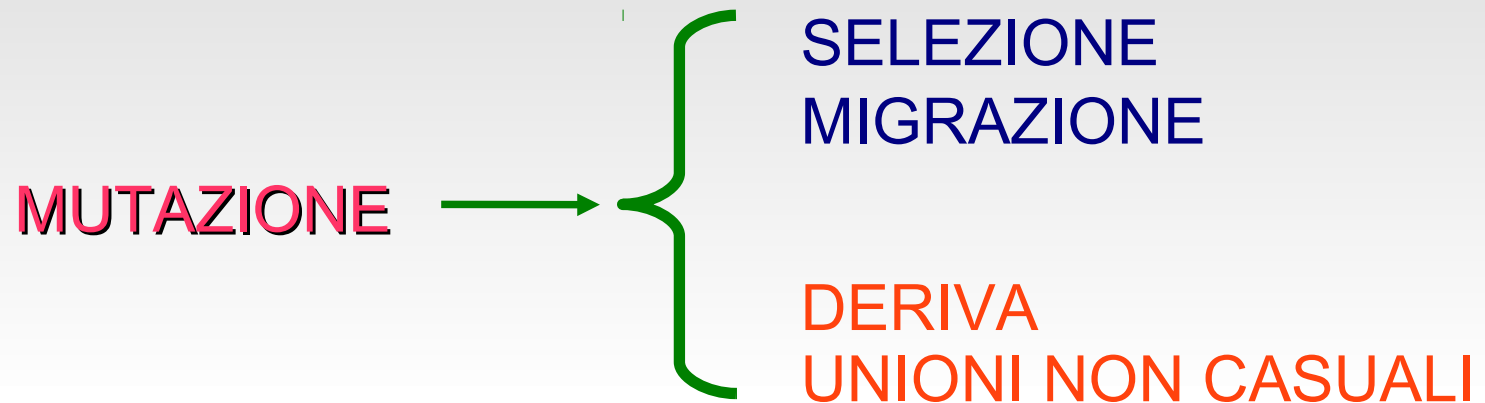
- Genoma umano contiene vari blocchi di LD = regioni in cui la ricombinazione è estremamente bassa e in cui solo alcune (anche solo 3-4) delle combinazioni aplotipiche possibili, quelle ancestrali, sono la grande maggioranza degli aplotipi presenti.
- Blocchi LD sono più ampi nei non africani: popolazioni più giovani, hanno avuto meno tempo per ricombinare.

FATTORI EVOLUTIVI = FATTORI PERTURBANTI EQUILIBIO HW

- INTRODUCONO VARIABILITÀ NEL POOL GENICO
  - Variazioni alleliche -> Mutazione
  - Mortalità e fertilità dipendenti dal genotipo -> Selezione
  - Migrazione individui tra popolazioni -> Flusso genico

- RIDUCONO VARABILITÀ DEL POOL GENICO
  - Riduzione dimensioni popolazione -> deriva genetica
  - Unioni non casuali -> inbreeding, accoppiamento assortativo

In caso si studi più di un locus: Associazione casuale degli alleli sui cromosomi -> Linkage disequilibrium

PROCESSI EVOLUTIVI

“PROPONE” “DISPONE”

Tassi di mutazione sono troppo bassi per spiegare i rapidi cambiamenti genetici osservati nelle popolazioni e nelle specie

EVOLUZIONE UMANA

Ricostruire storia e geografia dell'umanità analizzando i geni nelle popolazioni attuali

Spiegare le differenze rilevabili in popolazioni diverse

↓

Confrontare popolazioni = confrontare frequenze geniche

NB: Pool genico definisce i connotati della popolazione; non è fisso e immutabile nel tempo

- Fino a poco tempo fa la nostra specie si è evoluta frammenta in popolazioni di piccole dimensioni, perciò le unioni per lungo tempo sono avvenute all'interno di “isolati riproduttivi” (endogamia, unioni assortative).
- Deriva, effetto fondatore e collo bottiglia hanno avuto ruolo fondamentale nel plasmare i pool genici
- La selezione naturale (forza evolutiva) ha agito con modalità diverse in ambienti diversi
- L'isolamento tuttavia non è stato totale; le migrazioni hanno contribuito a rimescolare i pool genici tra le popolazioni umane

- Questi fenomeni sono chiaramente evidenziati nella distribuzione geografica di alcune malattie ereditarie:
  - Aumento o diminuzione incidenza in seguito a isolamento genetico (es. Ipercolesterolemia familiare: ↑ Afrikaner e Ebrei Ashkenazi; Tay-Sachs: ↑ Ashkenazi , ↓ Finlandesi)
  - aumento incidenza e vantaggio eterozigote (es. emoglobinopatie e malaria)
  - Convergenza evolutiva e persistenza di lattasi nell'adulto in europei e africani

Il caso e la necessità...

NB nuove mutazioni possono stabilirsi in una popolazione anche se non sono favorite dalla selezione, semplicemente per effetto della deriva genetica.

Viceversa, nuove mutazioni favorevoli sono spesso eliminate e talvolta una mutazione leggermente nociva può prevalere nella popolazione per effetto della deriva

Le frequenze alleliche possono raggiungere l'equilibrio quando l'introduzione di nuovi alleli per effetto di ripetute mutazioni è bilanciata dalla loro rimozione per effetto della selezione

Importanza variabilità DNA umano in medicina

- Spiegare i fenomeni che hanno portato alla diversa distribuzione delle malattie genetiche nella varie popolazioni
- Variabilità considera molti loci insieme; la variabilità tra popolazioni può essere relativamente molto ampia => selezionare nella stessa popolazione i casi e i controlli per gli studi di associazione